

Review Article

บทบาทของไซโตไคน์และเอนไซม์ในน้ำลายต่อสภาวะโรคปริทันต์

Roles of Salivary Cytokines and Enzymes in the Periodontal Disease Condition

นिरดา ธเนศวร

ภาควิชาโษษุวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Corresponding author: nirada@swu.ac.th

บทคัดย่อ

โรคปริทันต์มีเชื้อแบคทีเรียเป็นสาเหตุเริ่มต้น ร่วมกับการตอบสนองจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายแต่ละบุคคล ก่อให้เกิดการทำลายอวัยวะปริทันต์ ซึ่งในระหว่างที่มีการดำเนินโรคนั้น จะมีการสร้างและหลั่งสารทางชีวภาพหลายชนิด ทั้งจากเชื้อโรค เซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันและเซลล์ของอวัยวะปริทันต์เอง การตรวจโรคปริทันต์ที่ใช้กันอยู่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน อาศัยการตรวจทางคลินิกประกอบกับการวิเคราะห์ภาพถ่ายรังสี ซึ่งสามารถประเมินได้ในส่วนของโรคที่เกิดขึ้นแล้ว แต่ไม่สามารถบอกถึงสภาวะลุกลามของโรคที่กำลังเป็นอยู่หรือความเสี่ยงต่อการทำลายอวัยวะปริทันต์ในอนาคตได้ จึงมีความพยายามพัฒนาการตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ ซึ่งสามารถสะท้อนการตอบสนองของร่างกายแต่ละบุคคลได้ชัดเจนกว่า บทความนี้รวบรวมการศึกษาต่าง ๆ ถึงความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลาย ได้แก่ ไซโตไคน์และเอนไซม์ เชื่อมโยงกับอาการทางคลินิก ประเภท และความรุนแรงของโรคปริทันต์ โดยมุ่งหมายเพื่อพัฒนาการวินิจฉัย การพยากรณ์ และการติดตามผลการรักษาโรคปริทันต์ที่ดียิ่งขึ้น หากพิจารณาปริมาณงานวิจัย พบว่ากลุ่มเอนไซม์เอมเอนพี อีลาสเตส และไนโตริกออกไซด์ เป็นกลุ่มที่มีการศึกษามากกว่าตัวบ่งชี้อื่น ๆ แต่ยังไม่มียางานที่ชัดเจนระบุว่าตัวบ่งชี้ทางชีวภาพตัวใดมีความแม่นยำถูกต้องที่สุด อีกทั้งการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพมากกว่าหนึ่งตัวร่วมกันก็อาจช่วยเพิ่มความถูกต้องยิ่งขึ้น การศึกษาเรื่องตัวบ่งชี้ทางชีวภาพต่าง ๆ ยังมีอยู่อย่างต่อเนื่อง เพื่อพัฒนาการตรวจวิเคราะห์โรคปริทันต์ที่ดียิ่งขึ้นในอนาคต

Thai Pharm Health Sci J 2009;4(2): 272-281[§]

บทบาทของไซโตไคน์และเอนไซม์ในน้ำลายต่อสภาวะโรคปริทันต์

น้ำลายมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการทำงานของอวัยวะในช่องปาก ทั้งในแง่ของการพูด การกลืน หล่อลื่น การย่อยอาหาร และอื่น ๆ อีกหลายประการ องค์ประกอบของน้ำลายส่วนใหญ่เป็นน้ำร้อยละ 99.5 โปรตีนร้อยละ 0.3 แร่ธาตุและสิ่งอื่น ๆ อีกร้อยละ 0.2¹ ในระยะหลังมีความสนใจเกี่ยวกับสารในน้ำลายมากขึ้น ได้แก่ โปรตีน โมเลกุลต่าง ๆ ซีรัม น้ำเหลืองเหงือก (gingival crevicular fluid) เยื่อบุผิวเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน เชื้อโรค ซึ่งมาจากระบบไหลเวียนของร่างกาย เนื่องด้วยปริมาณของสารหลายชนิดในน้ำลายสามารถเปลี่ยนแปลงตามสภาวะต่าง ๆ ของร่างกาย จึงมีความพยายามเพื่อใช้น้ำลายในการวินิจฉัยโรค (diagnosis) การพยากรณ์โรค (prognosis) และติดตามผลการรักษา (follow up) โรคต่าง ๆ

เช่น โรคติดเชื้อไวรัสและแบคทีเรียบางประเภท โรคเมะเร็งในช่องปากชนิดสแควมัสเซลล์ คาร์ซิโนมา เป็นต้น ข้อดีของการตรวจน้ำลาย ได้แก่ การเก็บตัวอย่างที่ง่าย สะดวก รวดเร็ว ปลอดภัย เสียค่าใช้จ่ายน้อย ไม่เจ็บปวดและไม่ต้องใช้เครื่องมือหรือวิธีการเก็บยุ่งยาก เมื่อเทียบกับวิธีการตรวจเลือด การตรวจน้ำลายจึงมีความเหมาะสมสำหรับการตรวจคัดกรองผู้ป่วยเป็นจำนวนมาก (mass screening) อย่างไรก็ตาม การตรวจน้ำลายอาจไม่มีความถูกต้องเท่ากับการตรวจเลือดส่วนหนึ่งเนื่องจากน้ำลายเป็นระบบเปิด ถูกปนเปื้อนด้วยอาหารและสารภายนอกอื่น ๆ ได้ง่าย แต่หากมีการพัฒนาการตรวจน้ำลายเพื่อให้ถูกต้องแม่นยำเพิ่มขึ้นก็จะก่อให้เกิดประโยชน์อย่างมาก

[§] 14th year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

โรคปริทันต์เป็นโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุจากแบคทีเรีย มีการอักเสบของอวัยวะปริทันต์ การทำลายเนื้อเยื่อเหงือกและกระดูกเบ้าฟัน โดยในระหว่างการดำเนินโรคจะมีการผลิตและหลั่งสารทางชีวภาพต่าง ๆ ออกมามากมาย² การตรวจวิเคราะห์โรคปริทันต์ (periodontal examination) ในปัจจุบันอาศัยการตรวจทางคลินิก ได้แก่ การตรวจดัชนีสภาพเหงือก (gingival index) การมีเลือดออกเมื่อตรวจด้วยเครื่องมือตรวจปริทันต์ (bleeding on probing) การตรวจความลึกร่องปริทันต์ (probing depth) ร่วมกับการตรวจทางภาพถ่ายรังสี (radiographic examination) เพื่อบ่งบอกการทำลายกระดูกเบ้าฟัน ซึ่งสามารถให้ข้อมูลได้ในรอยโรคที่เกิดขึ้นแล้ว หรือตรวจสอบสภาวะของอวัยวะปริทันต์ที่ถูกทำลายไป แต่ให้ข้อมูลได้จำกัดเกี่ยวกับการลุกลามของโรคที่กำลังเป็นอยู่ หรือความเสี่ยงของการทำลายอวัยวะปริทันต์ในอนาคต

ในระยะหลังได้มีการวิจัยเชื่อมโยงการตรวจพบตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ต่าง ๆ ในน้ำเหลืองเหงือกหรือน้ำลายกับสภาวะของโรคปริทันต์² โดยมีเป้าหมายเพื่อการวินิจฉัยการพยากรณ์โรคและการติดตามผลการรักษาที่ดียิ่งขึ้น การวิเคราะห์ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำเหลืองเหงือก โดยเก็บจากแท่งกระดาษซับขนาดเล็กน้อยนั้นมีความง่าย และก่อให้เกิดข้อมูลที่เป็นประโยชน์มากมาย ทั้งนี้เนื่องจากน้ำเหลืองเหงือกถูกหลั่งออกมาจากบริเวณที่อวัยวะปริทันต์มีการอักเสบโดยตรง จึงสามารถบ่งบอกสภาวะของอวัยวะปริทันต์ได้ค่อนข้างถูกต้อง อย่างไรก็ตาม การเก็บน้ำเหลืองเหงือกต้องอาศัยวิธีการที่ละเอียดอ่อน ใช้เวลานาน และไม่สะดวกที่จะเก็บได้ครบทุกตำแหน่ง ดังเคยมีรายงานว่ามีความแตกต่างกันของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่ได้จากน้ำเหลืองเหงือก 6 ตำแหน่ง³ นอกจากนี้ น้ำเหลืองเหงือกที่เก็บได้มักมีปริมาณต่ำมาก นำไปศึกษาต่อ

ค่อนข้างยาก และมักปนเปื้อนเลือดและคราบจุลินทรีย์⁴ การตรวจน้ำเหลืองเหงือกอาจเหมาะสมสำหรับการตรวจในคลินิก แต่ไม่เหมาะสำหรับการตรวจในงานระบาดวิทยา (epidemiological purposes) หรือการตรวจคัดกรองผู้ป่วยเป็นจำนวนมาก

การตรวจหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพต่าง ๆ ในน้ำลาย สามารถตรวจได้ทั้งโปรตีน ไซโตไคน์ เอนไซม์ เชื้อโรค หรือแอนติบอดีต่อเชื้อโรคนั้น ๆ ซึ่งมีการศึกษากันเป็นจำนวนมาก ในบทความนี้จะกล่าวถึงไซโตไคน์และเอนไซม์ในน้ำลายบางตัว ดังแสดงในตารางที่ 1 และกล่าวถึงความสัมพันธ์กับสภาวะโรคปริทันต์ด้วย

ไซโตไคน์ในน้ำลายกับสภาวะโรคปริทันต์

ไซโตไคน์เป็นกลุ่มของโปรตีนหรือไกลโคโปรตีนที่ทำหน้าที่ส่งสัญญาณระหว่างเซลล์ ไซโตไคน์สร้างมาจากเซลล์หลายชนิด มีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ไซโตไคน์ถูกหลั่งออกมาจากเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันเพื่อตอบสนองกับเชื้อโรคที่รุกรานร่างกาย ส่งผลกระทบให้เซลล์ภูมิคุ้มกันอื่น ๆ เพิ่มจำนวนและทำงานมากขึ้น

อินเทอร์ลิวคิน-1 เบตา (Interleukin-1 β ; IL-1 β)

อินเทอร์ลิวคิน-1 เป็นไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ (proinflammatory cytokine) มีความสัมพันธ์ต่อการดำเนินไปของโรคปริทันต์^{5,6} อินเทอร์ลิวคิน-1 มี 2 รูปแบบ คือ อินเทอร์ลิวคิน-1 อัลฟาและ อินเทอร์ลิวคิน-1 เบตา ซึ่งออกฤทธิ์คล้ายคลึงกัน แต่อินเทอร์ลิวคิน-1 เบตา มีความรุนแรงกว่าต่อ

ตารางที่ 1 ไซโตไคน์และเอนไซม์ในน้ำลายที่อาจสัมพันธ์กับสภาวะโรคปริทันต์

ไซโตไคน์	ชนิดของเอนไซม์		
	Intracellular enzymes	Enzymes จาก neutrophil granules	Enzymes อื่น ๆ
Interleukin-1 β (IL-1 β)	Aspartate aminotransferase (AST)	Aatrix metalloproteinase 8,9 (MMP 8, 9)	Arginase
Hepatocyte growth factor (HGF)	Alanine aminotransferase (ALT)	Elastase	Chitinase
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	Lactate dehydrogenase (LDH) Creatine kinase (CK) Alkaline phosphatase (ALP) Acid phosphatase (ACP)	β -glucuronidase	Dipeptidylpeptidase IV (DPPIV) Alanine aminopeptidase (AAP)

การกระตุ้นการสลายกระดูก จึงเป็นที่ศึกษากันมากกว่าในโรคปริทันต์⁷ อินเทอร์ลูคิน-1 เบตากระตุ้นการทำงานของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) และเกิดการสลายกระดูกตามมา นอกจากนั้น ยังมีผลลดปริมาณของคอลลาเจนชนิดที่ 1 ในกระดูกด้วย⁷

Miller และคณะศึกษาเปรียบเทียบปริมาณอินเทอร์ลูคิน-1 เบตาในน้ำลาย ระหว่างผู้ป่วยปริทันต์อักเสบปานกลางถึงรุนแรงจำนวน 27 คนกับคนปกติอีก 29 คนโดยเทคนิคอิลิซา (ELISAs) พบว่าผู้ป่วยปริทันต์อักเสบมีปริมาณอินเทอร์ลูคิน-1 เบตาสูงกว่ากลุ่มคนปกติถึง 3.5 เท่า⁴ Christodoulidis และคณะศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายในกลุ่มผู้ป่วยปริทันต์อักเสบ ซึ่งก็ได้ผลที่สอดคล้องกัน กล่าวคือ พบการเพิ่มปริมาณของอินเทอร์ลูคิน-1 เบตาในน้ำลายผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบสูงกว่าคนปกติ⁸

Scannapieco และคณะ⁹ ทำการศึกษาระยะยาว (longitudinal study) โดยตรวจวัดปริมาณอินเทอร์ลูคิน-1 เบตาด้วยวิธีการตรวจวิเคราะห์ทางอิมมูโนวิทยา (Immunoassay) ในน้ำลายกลุ่มหญิงวัยหมดประจำเดือน และติดตามเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มี การสูญเสียกระดูกเข้าฟัน พบว่ากลุ่มแรกมีปริมาณอินเทอร์ลูคิน-1 เบตาในน้ำลายสูงกว่ากลุ่มที่สองอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าอินเทอร์ลูคิน-1 เบตาในน้ำลาย สามารถพยากรณ์การสูญเสียกระดูกเข้าฟันในอนาคตได้

เฮพพาโตไซท์โกรทแฟกเตอร์ (Hepatocyte growth factor)

เฮพพาโตไซท์โกรทแฟกเตอร์ เป็นไซโตไคน์ที่ทำหน้าที่หลากหลาย มีความเกี่ยวข้องกับการพัฒนาของตัวอ่อน (embryonic development) การซ่อมแซมและสร้างใหม่ของเนื้อเยื่อหลายชนิด สำหรับอวัยวะปริทันต์ มีรายงานว่าเฮพพาโตไซท์โกรทแฟกเตอร์กระตุ้นการเจริญและรุกรานของเซลล์เยื่อบุผิวเหงือกลงไปยังชั้นเนื้อเยื่อเกี่ยวพันข้างใต้ ส่งผลให้กระบวนการซ่อมสร้างของอวัยวะปริทันต์เป็นไปอย่างไม่มีประสิทธิภาพ อาจกล่าวได้ว่าเฮพพาโตไซท์โกรทแฟกเตอร์ มีความสัมพันธ์กับการดำเนินและรุกรานของโรคปริทันต์¹⁰ Ohshima และคณะ ได้ศึกษาแบบตัดขวาง (cross-sectional study) ในผู้ใหญ่จำนวน 65 คน พบว่าระดับของเฮพพาโตไซท์โกรทแฟกเตอร์ ในน้ำลายซึ่งตรวจด้วยชุดตรวจอิลิซามีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกันกับความลึกของปริทันต์ (pocket depth) และร้อยละของตำแหน่งที่มีเลือดออกเมื่อตรวจด้วยเครื่องมือตรวจปริทันต์ (bleeding on probing)¹¹

Wilczynska-Borawska และคณะ¹⁰ ทำการตรวจด้วยชุดตรวจอิลิซา พบว่าเฮพพาโตไซท์โกรทแฟกเตอร์สามารถตรวจพบได้ในน้ำลายทั้งจากคนเป็นโรคปริทันต์และคนปกติ โดยระดับที่พบในคนปกติจะต่ำกว่าในผู้ป่วยปริทันต์ 3 เท่า อีกทั้งพบความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างระดับของเฮพพาโตไซท์โกรทแฟกเตอร์ในน้ำลายกับดัชนีเหงือก ดัชนีเลือดออกที่เหงือกสามเหลี่ยมระหว่างฟัน (papillary bleeding index) และดัชนีคราบจุลินทรีย์ (plaque index) การศึกษานี้แสดงถึงการใช้เฮพพาโตไซท์โกรทแฟกเตอร์ในน้ำลายเป็นตัวบ่งชี้สภาวะโรคปริทันต์ที่กำลังแสดงอาการอยู่ Scannapieco และคณะ⁹ ทำการศึกษาระยะยาวด้วยวิธีการตรวจวิเคราะห์ทางอิมมูโนวิทยาในสตรีวัยหมดประจำเดือน พบการแปรผันตรงระหว่างการสูญเสียกระดูกเข้าฟัน และความเข้มข้นของเฮพพาโตไซท์โกรทแฟกเตอร์ในน้ำลาย

วาสคิวลาร์เอนโดทีเลียลโกรทแฟกเตอร์ (Vascular endothelial growth factor)

วาสคิวลาร์เอนโดทีเลียลโกรทแฟกเตอร์เป็นไซโตไคน์ที่มีบทบาทเกี่ยวกับการสร้างหลอดเลือด ส่งผลต่อกระบวนการอักเสบ และการหายของแผลให้เกิดขึ้นอย่างมีประสิทธิภาพ วาสคิวลาร์เอนโดทีเลียลโกรทแฟกเตอร์สามารถพบได้ในน้ำลาย โดยสร้างขึ้นจากเซลล์ของต่อมน้ำลายเอง มีหลักฐาน คือ การตรวจพบอาร์เอ็นเอส่งข่าว (mRNA) และโปรตีนของวาสคิวลาร์เอนโดทีเลียลโกรทแฟกเตอร์ทั้งในต่อมน้ำลาย และในต่อมน้ำลาย¹² วาสคิวลาร์เอนโดทีเลียลโกรทแฟกเตอร์ในน้ำลายเกี่ยวข้องกับการหายของแผลในช่องปากได้อย่างรวดเร็ว ในกรณีของโรคปริทันต์มีการศึกษาแบบตัดขวาง เปรียบเทียบปริมาณวาสคิวลาร์เอนโดทีเลียลโกรทแฟกเตอร์ในน้ำลายเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เป็นโรคปริทันต์และกลุ่มควบคุม พบการเพิ่มปริมาณวาสคิวลาร์เอนโดทีเลียลโกรทแฟกเตอร์ในน้ำลายกลุ่มผู้ป่วยโรคปริทันต์อย่างมีนัยสำคัญ¹³

เอนไซม์ในน้ำลายกับสภาวะโรคปริทันต์

ในน้ำลายมีเอนไซม์ที่สามารถตรวจพบได้หลายชนิด เอนไซม์เหล่านี้มีต้นกำเนิดมาจากเซลล์ของร่างกาย ได้แก่ เซลล์ต่อมน้ำลาย เซลล์เยื่อบุผิว เซลล์เม็ดเลือดขาว มาจากเชื้อจุลินทรีย์ หรือบางส่วนมาจากน้ำเหลืองเหงือก² โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ เอนไซม์ที่อยู่ภายในเซลล์ เอนไซม์ที่หลั่งออกจากแกรนูลของนิวโทรฟิล (neutrophil) และเอนไซม์อื่น ๆ ซึ่งมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1) เอนไซม์ที่อยู่ในเซลล์ (intracellular enzymes)

เอนไซม์กลุ่มแรกที่จะกล่าวถึงเป็นเอนไซม์ที่อยู่ในเซลล์ มีหน้าที่สัมพันธ์กับเมตาบอลิซึมพื้นฐานของเซลล์ ได้แก่ แอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรส (aspartate aminotransferase) อะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส (alanine aminotransferase) แลคเตตดีไฮโดรจีเนส (lactate dehydrogenase) ครีเอทีนไคเนส (creatine kinase) อัลคาไลน์ฟอสฟาเตส (alkaline phosphatase) และแอซิดฟอสฟาเตส (acid phosphatase) เป็นต้น เอนไซม์เหล่านี้ตามปกติสามารถตรวจพบได้ในเซลล์ของเนื้อเยื่ออ่อนทั่วไป¹⁴ แต่เมื่อมีการทำลายอวัยวะปริทันต์ เกิดการบวมหรือการทำลายเซลล์เมมเบรน เอนไซม์เหล่านี้จะถูกปล่อยออกสู่ภายนอกเซลล์เพิ่มมากขึ้น ซึ่งสามารถตรวจพบได้ทั้งในน้ำเหลือง เหงือกและน้ำลาย และการตรวจพบเอนไซม์เหล่านี้บ่งบอกว่าเซลล์ถูกทำลาย อาจมีข้อถกเถียงอยู่จากการที่เอนไซม์เหล่านี้สามารถตรวจพบได้ตามปกติในเลือดของคนทั่วไป แต่มีบางรายงานความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเอนไซม์และความรุนแรงของการเกิดโรคปริทันต์เช่น Todorovic และคณะ¹⁴ ได้ศึกษาเปรียบเทียบการทำงานของเอนไซม์แอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรส อะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส ครีเอทีนไคเนส แลคเตตดีไฮโดรจีเนส อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสและแอซิดฟอสฟาเตสจากน้ำลายของผู้ป่วยโรคปริทันต์เปรียบเทียบกับคนปกติโดยการวัดค่าการดูดกลืนแสงตามหลักการของ international federation for clinical chemistry (IFCC) พบว่าผู้ป่วยโรคปริทันต์มีการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อรักษาโรคปริทันต์แล้ว การทำงานของเอนไซม์เหล่านี้ก็ลดต่ำลง

แอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรส (aspartate aminotransferase)

มีการศึกษาเป็นจำนวนมากเกี่ยวกับเอนไซม์แอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรส ซึ่งมีอีกชื่อหนึ่งว่า กลูตามิออกซาลออะซิดทรานซามิเนส (glutamic oxaloacetic transaminase; GOT) ในทางการแพทย์การวัดปริมาณแอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรสในเลือด หรือที่เรียกว่ากลูตามิออกซาลออะซิดทรานซามิเนสในเลือด (serum glutamic oxaloacetic transaminase; SGOT) สามารถบ่งบอกถึงการทำลายเนื้อเยื่อและใช้ในการตรวจการทำงานของตับ (liver function test)

ในช่องปากได้มีการศึกษาปริมาณแอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรสในน้ำเหลืองเหงือก และพบความสัมพันธ์กับโรคปริทันต์ กล่าวคือพบการเพิ่มปริมาณแอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรสในน้ำเหลืองเหงือกในบริเวณที่โรคปริทันต์กำลังลุกลาม¹⁵ พบความสัมพันธ์ระหว่างแอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรสกับสถานะของโรคปริทันต์ รวมทั้งใช้เป็นตัวบ่งบอกความสำเร็จของการรักษาโรคปริทันต์ได้¹⁶ Cohen และคณะ¹⁷ ศึกษาในสุนัขปีเกิดพบความสัมพันธ์ระหว่างแอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรสในน้ำเหลืองเหงือกและการลุกลามของโรคปริทันต์

ระยะต่อมาได้มีการศึกษาถึงปริมาณแอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรสในน้ำลายเช่นกัน โดยมีการตรวจพบการเพิ่มขึ้นของแอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรสในน้ำลายผู้ป่วยปริทันต์อักเสบ^{14,18-20} พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่างปริมาณแอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรสกับดัชนีสภาพเหงือก¹⁴ และปริมาณเอนไซม์ลดระดับลงภายหลังการรักษาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ แสดงถึงความเป็นไปได้ในการใช้แอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรสในน้ำลายเพื่อการติดตามผลการรักษาโรคปริทันต์ Zappacosta และคณะ²² พบการเพิ่มขึ้นของปริมาณแอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรสในน้ำลายผู้ป่วยโรคปริทันต์ที่มีความลึกของร่องปริทันต์มากกว่า 5 มม. เมื่อตรวจด้วยชุดตรวจมาตรฐานโดยเครื่อง Automatic clinical analyzer (Dade Behring Dimension RxL Max)²² Noruma และคณะได้ตรวจปริมาณแอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรสในน้ำลายผู้ป่วยปริทันต์ที่มีระดับความรุนแรงต่าง ๆ โดยใช้ชุดตรวจทางการค้า (commercial kit) ที่ใช้สำหรับการตรวจเลือด พบว่าแอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรสเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่เหมาะสมต่อการตรวจคัดกรองโรคปริทันต์ (periodontal screening) ซึ่งอาจเกิดจากการที่แอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรสสามารถสะท้อนการตายของเซลล์ (necrosis) ได้ดี¹⁸

อะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส (alanine aminotransferase)

การศึกษาเรื่องอะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรสนั้น พบได้น้อยกว่าแอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรส มีการศึกษาของ Yoshie และคณะ ที่ตรวจปริมาณอะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรสร่วมกับแอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรส และแลคเตตดีไฮโดรจีเนสในน้ำลายของผู้ป่วยโรคปริทันต์ทั้งในระยะก่อนและภายหลังการรักษาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ โดยพิจารณาร่วมกับลักษณะทางคลินิก อันได้แก่ ความลึกร่องปริทันต์

ระดับยืตทางคลินิกและการมีเลือดออกเมื่อตรวจด้วยเครื่องมือตรวจปริทันต์ ผลการศึกษาพบว่าภายหลังการรักษา อาการทางคลินิกต่าง ๆ ดีขึ้น และปริมาณเอนไซม์ทั้ง 3 ก็ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ผลการวิเคราะห์ข้อมูลแสดงให้เห็นว่าเอนไซม์ทั้ง 3 ชนิดสามารถสะท้อนถึงการอักเสบของอวัยวะปริทันต์ และเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพสำหรับการติดตามผลการรักษาโรคปริทันต์ได้เป็นอย่างดี¹⁹

แลคเตตดีไฮโดรจีเนส (lactate dehydrogenase)

แลคเตตดีไฮโดรจีเนสเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทในเมตาบอลิซึมของกลูโคสในสภาวะที่ไม่มีออกซิเจน พบได้ในไซโตพลาสซึมของเซลล์ร่างกายมนุษย์เกือบทุกเซลล์ และถูกหลั่งออกมาภายนอกเซลล์เมื่อเซลล์ถูกทำลาย²³ เช่นเดียวกับเอนไซม์ภายในเซลล์ตัวอื่น ๆ การเพิ่มปริมาณของแลคเตตดีไฮโดรจีเนสในซีรัมนั้นพบได้ในโรคหลายชนิด เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคตับอักเสบ ภาวะไตช้ำ หรือโรคไตเป็นต้น²³ ส่วนแลคเตตดีไฮโดรจีเนสที่พบในน้ำลายมีความแตกต่างจากในซีรัม โดยร้อยละ 75 ของแลคเตตดีไฮโดรจีเนสที่พบในน้ำลายไม่ได้มีต้นกำเนิดมาจากต่อมน้ำลาย แต่มาจากเซลล์เยื่อบุผิวช่องปากเป็นหลัก²⁴

การศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างแลคเตตดีไฮโดรจีเนสและโรคปริทันต์ที่ผ่านมาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาจากน้ำเหลืองเหงือก โดยพบความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มทำงานของแลคเตตดีไฮโดรจีเนสกับการเกิดโรคปริทันต์ และปริมาณของแลคเตตดีไฮโดรจีเนสที่ลดลงสามารถสะท้อนถึงความสำเร็จในการรักษาโรคปริทันต์ได้^{16,25}

การศึกษาแลคเตตดีไฮโดรจีเนสในน้ำลายแม้จะมีไม่มาก แต่ก็ได้ผลในลักษณะที่สอดคล้องกับการศึกษาในน้ำเหลืองเหงือก กล่าวคือพบการเพิ่มการทำงานของแลคเตตดีไฮโดรจีเนสในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ และลดการทำงานลงภายหลังการรักษาโรคปริทันต์^{14,19,22,23} Nomura และคณะ¹⁸ ทำการศึกษาถึงแลคเตตดีไฮโดรจีเนสทั้ง 5 ไอโซฟอร์มในน้ำลายผู้ป่วยปริทันต์และคนปกติโดยอาศัยชุดตรวจทางการค้า (L-type Wako LDH และ Titan LDH isoenzyme kits)¹⁸ พบว่าแลคเตตดีไฮโดรจีเนสโดยเฉพาะอย่างยิ่งในไอโซฟอร์ม 4 และ 5 มีความไวและความจำเพาะสูงต่อโรคปริทันต์ พบความแตกต่างของระดับแลคเตตดีไฮโดรจีเนสระหว่างผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบรุนแรง ปานกลาง และกลุ่มควบคุม จึงเหมาะสมที่จะใช้ในการตรวจคัดกรองโรคปริทันต์ได้

ครีเอตินไคเนส (creatin kinase)

ครีเอตินไคเนสเป็นเอนไซม์อีกตัวหนึ่งที่พบได้ในเซลล์หลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ที่ต้องใช้พลังงาน เช่น เซลล์กล้ามเนื้อ เซลล์สมอง เป็นต้น ในทางการแพทย์การตรวจระดับของครีเอตินไคเนสในซีรัมสามารถใช้ในการวินิจฉัยโรคหัวใจวาย ภาวะกล้ามเนื้อล้าเหลวขั้นรุนแรง (severe muscle breakdown) และภาวะไตวายเฉียบพลันสำหรับในช่องปาก สามารถตรวจพบครีเอตินไคเนสทั้งในน้ำเหลืองเหงือกและน้ำลาย โดยพบความสัมพันธ์ระหว่างครีเอตินไคเนสในน้ำเหลืองเหงือกกับโรคปริทันต์¹⁶ สำหรับในน้ำลายการศึกษาเรื่องครีเอตินไคเนสยังมีอยู่จำกัด Todorovic และคณะพบการทำงานของครีเอตินไคเนสในน้ำลายมากในผู้ป่วยโรคปริทันต์เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม มีความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของเอนไซม์กับดัชนีสภาพเหงือก และในภายหลังการรักษาโรคปริทันต์พบการทำงานของครีเอตินไคเนสในน้ำลายลดต่ำลง¹⁴

อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสและแอซิดฟอสฟาเตส (alkaline phosphatase and acid phosphatase)

อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสและแอซิดฟอสฟาเตสเป็นเอนไซม์ที่พบได้ในเนื้อเยื่อทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งกระดูก การตรวจพบอัลคาไลน์ฟอสฟาเตสและแอซิดฟอสฟาเตสสามารถบ่งบอกถึงการทำลายกระดูกได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาเรื่องแอซิดฟอสฟาเตสมีไม่มากเท่าอัลคาไลน์ฟอสฟาเตส

เมื่อเปรียบเทียบกับเอนไซม์ภายในเซลล์ชนิดอื่น ๆ ได้แก่ ครีเอตินไคเนส แลคเตตดีไฮโดรจีเนส แอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรส อะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส ซึ่งการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้ บ่งบอกถึงพยาธิสภาพของเนื้อเยื่ออ่อน ขณะที่การตรวจพบอัลคาไลน์ฟอสฟาเตสและแอซิดฟอสฟาเตสจะบอกถึงการทำลายกระดูกเข้าพัง และแสดงถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี¹⁴ จากการศึกษาในหนูทดลองพบว่า ปริมาณอัลคาไลน์ฟอสฟาเตสในเลือดและในน้ำลายมีความสอดคล้องกัน และสัมพันธ์กับการเกิดการปรับรูปของกระดูก (bone remodeling)²⁷ มีการศึกษาพบการเพิ่มการทำงานของอัลคาไลน์ฟอสฟาเตสและแอซิดฟอสฟาเตสในน้ำลายผู้ป่วยปริทันต์อักเสบ และลดลงภายหลังการรักษา^{14,21} Kugahara และคณะศึกษาแบบตัดขวางถึงตัวบ่งชี้ทางชีวภาพต่าง ๆ ในน้ำลายของหญิงมีครรภ์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เป็นและไม่เป็นโรคปริทันต์ พบว่าอัลคาไลน์ฟอสฟาเตสในน้ำลายหญิงมีครรภ์ที่เป็นโรคปริทันต์อักเสบมีปริมาณสูงกว่า

กลุ่มที่เป็นโรคเหงือกอักเสบ และกลุ่มที่มีอวัยวะปริทันต์ปกติ อย่างมีนัยสำคัญ²⁸

2) เอนไซม์ที่หลังจากแกรนูลของนิวโทรฟิล

นิวโทรฟิลเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีความสำคัญช่วยในการต้านทานการรุกรานของเชื้อก่อโรคปริทันต์ มีการทำงานโดยการกลืนกิน (phagocytosis) และทำลายเชื้อโรค และยังเกี่ยวข้องกับการทำลายเนื้อเยื่อโดยการหลั่งเอนไซม์ที่มีผลต่อการย่อยสลายเนื้อเยื่อได้ ภายในแกรนูลของนิวโทรฟิลนั้นมีเอนไซม์หลายชนิด ซึ่งจะถูกปลดปล่อยออกมาในสภาวะที่เกิดโรค และสามารถตรวจพบเอนไซม์บางตัวซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคปริทันต์ได้

เมทริกซ์เมทาโลโปรตีนเนส 8, 9 (matrix metallo-proteinase 8,9)

เอนไซม์ที่อยู่ในกลุ่มเมทริกซ์เมทาโลโปรตีนเนส หรือเอ็มเอ็มพี (MMP) ทำหน้าที่ตัดพันธะเปปไทด์ในสายโปรตีนและอาศัยสังกะสีในการทำงาน (zinc dependent endopeptidases) เป็นเอนไซม์หลักในการย่อยสลายสารเมทริกซ์ภายนอกเซลล์ (extracellular matrix) โดยเฉพาะอย่างยิ่งคอลลาเจน เอ็มเอ็มพีมีบทบาทสำคัญในกระบวนการที่ต้องมีการย่อยสลายสารเมทริกซ์ภายนอกเซลล์ทั้งในสภาวะปกติ เช่น การเจริญเติบโตของตัวอ่อน การเกิดหลอดเลือดใหม่ และสภาวะที่มีพยาธิสภาพ เช่น การเกิดเนื้องอก สภาวะอักเสบ รวมถึงการเกิดโรคปริทันต์ด้วย^{4,29}

เอ็มเอ็มพีถูกสร้างขึ้นจากเซลล์หลายชนิดรวมถึงนิวโทรฟิล แมคโครฟาจ (macrophage) ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) เคราติโนไซต์ (keratinocyte) และเซลล์เอนโดทีเลียล (endothelial cells)⁴⁴ โดยเอ็มเอ็มพีที่หลั่งออกมาจากแกรนูลของนิวโทรฟิลส่วนใหญ่เป็นชนิดเอ็มเอ็มพี-8 และ เอ็มเอ็มพี-9 ซึ่งจัดได้ว่าเป็นเอนไซม์หลักในน้ำลายที่มีบทบาทต่อการย่อยคอลลาเจน² การศึกษาการเพิ่มปริมาณเอ็มเอ็มพีในน้ำเหลืองเหงือกของผู้ป่วยปริทันต์นั้นมีมานาน และพบการเพิ่มขึ้นของเอ็มเอ็มพีหลายชนิด²⁹ แต่การศึกษาเอ็มเอ็มพีในน้ำลายพบได้ไม่มาก สำหรับเอ็มเอ็มพี-8 มีความสามารถในการย่อยสลายคอลลาเจนชนิดที่ 1 และ 3 ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ก่อให้เกิดการทำลายอวัยวะปริทันต์ มีรายงานพบการเพิ่มปริมาณของเอ็มเอ็มพี-8 ในน้ำลายผู้ป่วยปริทันต์มากกว่าปกติถึง 4 เท่าเมื่อตรวจด้วยวิธีการอิลูซา และการเพิ่มขึ้นของเอ็มเอ็มพี-8 นี้สัมพันธ์กับดัชนีปริทันต์ (periodontal index) ก่อนข้างมาก

ได้แก่ การมีเลือดออกเมื่อตรวจด้วยเครื่องมือตรวจปริทันต์ระดับยี่ดทางคลินิก และความลึกของร่องปริทันต์^{4,29}

อีลาสเตส (elastase)

อีลาสเตสเป็นเอนไซม์ที่อยู่ในแกรนูลของนิวโทรฟิลเช่นกัน สามารถย่อยสลายสารเมทริกซ์ภายนอกเซลล์ได้หลายชนิด อีลาสเตสผ่านเข้าสู่ช่องปากทางน้ำเหลืองเหงือกและสามารถตรวจพบได้ในน้ำลาย ในผู้ที่ไม่มีฟันจะมีปริมาณอีลาสเตสในน้ำลายต่ำมาก^{30,31} มีการศึกษาที่ผ่านมาถึงความสัมพันธ์ระหว่างอีลาสเตสในน้ำเหลืองเหงือกกับโรคปริทันต์อักเสบ³² สำหรับในน้ำลาย Ingman และคณะได้ศึกษาพบการทำงานของเอนไซม์ที่เหมือนอีลาสเตส (elastase-like activity) ในน้ำลายผู้ป่วยโรคปริทันต์ และการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าวลดต่ำลงภายหลังได้รับการรักษาโดยการขูดหินน้ำลายเกลารากฟัน³³ มีรายงานเปรียบเทียบปริมาณอีลาสเตสในน้ำลายผู้ป่วยเหงือกอักเสบ ปริทันต์อักเสบเล็กน้อย ปานกลางและรุนแรง กับกลุ่มคนปกติด้วยวิธีอิลูซา พบปริมาณอีลาสเตสต่ำในกลุ่มคนปกติ สูงขึ้นเล็กน้อยในกลุ่มเหงือกอักเสบ และเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของโรคปริทันต์ อีกทั้งพบความสัมพันธ์ระหว่างอีลาสเตสกับจำนวนร่องลึกปริทันต์และดัชนีปริทันต์ชุมชน (community periodontal index)^{30,31} การศึกษาระยะยาวในกลุ่มผู้ป่วยปริทันต์อักเสบระยะรุนแรง (advanced periodontitis) พบว่าระดับของอีลาสเตสลดลงอย่างมากภายหลังการรักษาเป็นที่เรียบร้อยแล้ว ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ในการใช้อีลาสเตสในการตรวจคัดกรองผู้ป่วย และติดตามผลการรักษาได้³⁰

เบตา-กลูคูโรนิเดส (β-glucuronidase)

ปริมาณของเอนไซม์เบตา-กลูคูโรนิเดสในน้ำเหลืองเหงือกสามารถบ่งบอกถึงการมีนิวโทรฟิลจำนวนมากเข้ามา (neutrophil influx) สู่ร่องเหงือก² เบตา-กลูคูโรนิเดสสามารถตรวจพบได้ในน้ำลายเช่นกัน มีการศึกษาแบบตัดขวางพบความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของเอนไซม์เบตา-กลูคูโรนิเดสในน้ำลายกับลักษณะทางคลินิกของโรคปริทันต์ อันได้แก่ ความลึกของร่องปริทันต์ และดัชนีสภาพเหงือก³⁴

3) เอนไซม์อื่น ๆ

เอนไซม์อื่น ๆ มีหลายชนิด ได้แก่ อาร์จีเนส, ไนตริกออกไซด์, ไลติเนส, ไคเปปติลเปปติเดส IV และอะลานีนอะมิโนเปปติเดส ดังรายละเอียดต่อไปนี้

อาร์จีเนส (arginase) และไนตริกออกไซด์ (nitric oxide)

อาร์จีเนสเป็น 1 ใน 5 เอนไซม์หลักของวงจรรยูเรีย พบได้ในเซลล์ตับเป็นส่วนใหญ่ และสามารถพบได้ในเซลล์ต่อมน้ำลายมนุษย์ด้วย ส่วนไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) เป็นอนุมูลอิสระที่มีความสำคัญต่อการทำงานของเซลล์ มีฤทธิ์ต้านทานเชื้อแบคทีเรีย (antibacterial) ไนตริกออกไซด์จะพบอยู่ในแกรนูลของนิวโทรฟิลและแมคโครฟาจ อาร์จีเนสจะแข่งขันกับไนตริกออกไซด์ซินเทส (nitric oxide synthase) ในการเปลี่ยนสารตั้งต้น คือ แอล-อาร์จินีน (L-arginine) โดยอาร์จีเนสจะเปลี่ยนแอล-อาร์จินีนเป็นยูเรียและออร์นิธิน (ornithine) ส่วนไนตริกออกไซด์ซินเทสจะใช้แอล-อาร์จินีนเพื่อสร้างเป็นไนตริกออกไซด์

มีการศึกษาเปรียบเทียบปริมาณเอนไซม์อาร์จีเนสในน้ำลาย ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคปริทันต์เรื้อรังกับกลุ่มควบคุมพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคปริทันต์มีปริมาณเอนไซม์อาร์จีเนสสูงกว่ากลุ่มควบคุม^{2,35} และปริมาณเอนไซม์ลดระดับลงภายหลังการรักษาโรคปริทันต์เป็นเวลา 30 วัน³⁵ การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าปริมาณอาร์จีเนสในน้ำลายสามารถบ่งบอกสภาวะอวัยวะปริทันต์ได้

จากการที่อาร์จีเนสและไนตริกออกไซด์ซินเทสใช้สารตั้งต้นตัวเดียวกันคือแอล-อาร์จินีน การเพิ่มการทำงานของอาร์จีเนสในน้ำลายผู้ป่วยโรคปริทันต์อาจส่งผลลดการสร้างไนตริกออกไซด์ลง ซึ่งจะนำไปสู่การลดลงของความสามารถในการต้านทานเชื้อแบคทีเรียของน้ำลาย ทำให้อวัยวะปริทันต์ถูกทำลายโดยเชื้อโรคได้ง่ายขึ้น^{36,40} อย่างไรก็ตามไนตริกออกไซด์ที่อยู่ในน้ำลายและเนื้อเยื่อปริทันต์ แม้จะมีบทบาทต้านทานเชื้อแบคทีเรีย แต่การมีปริมาณของไนตริกออกไซด์ที่สูงเกินไปก็เกี่ยวข้องกับการทำลายเนื้อเยื่อในโรคปริทันต์อักเสบด้วย⁴⁰

มีรายงานถึงการตรวจปริมาณไนตริกออกไซด์ในน้ำลายผู้ป่วยโรคปริทันต์ ซึ่งผลที่ได้มีทั้งพบการเพิ่มขึ้นและลดลง Reher และคณะได้ศึกษาปริมาณไนตริกออกไซด์ในน้ำลายของกลุ่มผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบเรื้อรังด้วยวิธี Griess colorimetric reaction⁴¹ พบว่ามีปริมาณไนตริกออกไซด์สูงกว่าในกลุ่มควบคุม และพบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณไนตริกออกไซด์กับลักษณะทางคลินิก ได้แก่ ความลึกของร่องลึกปริทันต์⁴¹ ในขณะที่ Aurer และคณะก็ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยปริทันต์อักเสบและกลุ่มควบคุมได้ข้อสรุปว่า กลุ่มผู้ป่วยปริทันต์อักเสบมีการผลิตไนตริกออกไซด์ลดต่ำลง ซึ่งจะเด่นชัดมากขึ้นตามความรุนแรงของ

การเกิดโรค⁴² ความขัดแย้งระหว่างการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของไนตริกออกไซด์ในน้ำลายของผู้ป่วยโรคปริทันต์นี้ ต่างก็มีคำอธิบาย กล่าวคือการลดลงของไนตริกออกไซด์อาจเป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของอาร์จีเนสดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น ส่วนการเพิ่มขึ้นของไนตริกออกไซด์นั้นก็มีคำอธิบายได้ว่า เอนไซม์ไนตริกออกไซด์ซินเทสมี 3 ไอโซฟอร์ม หนึ่งในนั้นเป็นรูปแบบที่สามารถถูกกระตุ้นได้จากสภาวะอักเสบ (inducible nitric oxide synthase) และส่งผลเพิ่มการสร้างไนตริกออกไซด์ได้อย่างมาก⁴⁰

ไคตินเนส (chitinase)

เอนไซม์ไคตินเนสในน้ำลายทำหน้าที่ต้านทานเชื้อโรคที่มีไคติน (chitin-containing pathogens) มีการศึกษาพบว่าการทำงานของไคตินเนส ในน้ำลายเพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคปริทันต์เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และภายหลังการรักษาเป็นระยะเวลา 5 - 6 เดือน ระดับเอนไซม์ดังกล่าวในน้ำลายก็ลดต่ำลง³⁷

ไดเปปติดิลเปปติเดส IV (Dipeptidylpeptidase IV) และอะลานีนอะมิโนเปปติเดส (alanine amino-peptidase)

ไดเปปติดิลเปปติเดส IV และอะลานีนอะมิโนเปปติเดส เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการย่อยสลายคอลลาเจน ไดเปปติดิลเปปติเดส IV ในน้ำลายนั้นมีที่มาจากเซลล์อักเสบของร่างกายเอง ได้แก่ ที-ลิมโฟไซต์และแมคโครฟาจ หรือมาจากเชื้อก่อโรคปริทันต์ คือ พอร์ไฟโรโมนัส จิงจิวัลิส (*Porphyromonas gingivalis*)³⁸ ส่วนอะลานีนอะมิโนเปปติเดสมีรายงานว่าสร้างจากแมคโครฟาจ จากการศึกษาแบบตัดขวางเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบและกลุ่มคนปกติ พบว่าในน้ำลายของผู้ป่วยโรคปริทันต์มีปริมาณของไดเปปติดิลเปปติเดส และอะลานีนอะมิโนเปปติเดสเป็นปริมาณที่สูงกว่า^{2,38} แสดงถึงความเป็นไปได้ในการใช้เอนไซม์นี้เพื่อการวินิจฉัยและประเมินสภาวะของอวัยวะปริทันต์

บทสรุป

การศึกษาถึงตัวบ่งชี้ทางชีวภาพต่าง ๆ ในน้ำลายเพื่อใช้ในการวินิจฉัย การพยากรณ์โรคและการติดตามผลการรักษานั้น มีอยู่อย่างต่อเนื่อง ในทางการแพทย์การตรวจน้ำลายเพื่อการวินิจฉัยโรคทางระบบมีความก้าวหน้าอย่างมาก ตัวอย่างเช่น พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับของแอนติบอดีต่อเชื้อโรค

ต่าง ๆ รวมถึงเชื้อไวรัสเอชไอวี เชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี มีการพัฒนาการตรวจแอนติเจนของมะเร็งบางชนิดในน้ำลาย³⁹ เป็นต้น ในทางทันตแพทย์มีการตรวจน้ำลายเพื่อการประเมินสภาวะในช่องปาก เช่น โอกาสในการเกิดโรคฟันผุ (dental caries risk) โดยพิจารณาจากคุณสมบัติความเป็นบัฟเฟอร์ของน้ำลาย และจำนวนเชื้อก่อโรคฟันผุ นอกจากนี้ มีการตรวจโรคที่มีความผิดปกติของต่อมน้ำลายโดยตรงเช่น Sjogren syndrome, Bechet syndrome หรือเนื้องอกทั้งชนิดร้ายแรงและไม่ร้ายแรงในช่องปาก³⁹

การตรวจน้ำลายมีข้อดีที่ชัดเจน คือ การเก็บน้ำลายทำได้ง่าย จากรายงานส่วนใหญ่ที่อ้างอิงถึงในบทความนี้มีวิธีการเก็บน้ำลายโดยให้ผู้ป่วยบ้วนออกมาโดยตรง (unstimulated saliva) หรือมีการเคี้ยวสารบางอย่างก่อนเพื่อเป็นการกระตุ้นการหลั่งน้ำลาย (stimulated saliva) จากนั้นนำไปปั่นตกตะกอนเพื่อขจัดชิ้นส่วนปะปนต่าง ๆ และเก็บในตู้แช่แข็งอุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส ซึ่งหากเปรียบเทียบกับ การตรวจน้ำเหลืองเหวี่ยง จะเห็นได้ว่าการเก็บน้ำลายนั้นสะดวกและง่ายกว่ามาก อย่างไรก็ตาม ในกรณีของโรคปริทันต์ หากพิจารณาในประเด็นที่น้ำเหลืองเหวี่ยงออกมาจากบริเวณอวัยวะปริทันต์โดยตรง ก็ย่อมเป็นตัวอย่างที่ดีกว่าน้ำลาย ซึ่งอาจมีองค์ประกอบอื่น ๆ นอกเหนือจากอวัยวะปริทันต์เองปะปนออกมาด้วย

การตรวจวิเคราะห์โรคปริทันต์โดยดูจากลักษณะต่าง ๆ ทางคลินิกนั้น เป็นที่ยอมรับปฏิบัติกันมานานแล้ว อีกทั้งมีความสะดวก รวดเร็ว โดยเฉพาะในสายตาทันตแพทย์ผู้มีความประสงค์ แต่หากพิจารณาถึงกลไกการเกิดและดำเนินไปของโรคปริทันต์ที่มีความซับซ้อน มีปัจจัยทั้งจากตัวเชื้อก่อโรคปริทันต์ และจากการตอบสนองของร่างกายแต่ละบุคคลซึ่งมีความแตกต่างกัน การตรวจวัดการตอบสนองของร่างกาย อันได้แก่ การวัดจากตัวบ่งชี้ทางชีวภาพต่าง ๆ ย่อมเกิดประโยชน์ช่วยให้การวินิจฉัยและพยากรณ์โรคนั้นมีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น

การศึกษาถึงตัวบ่งชี้ทางชีวภาพต่าง ๆ ในน้ำลายกับการเกิดโรคปริทันต์นั้นมีมากมายหลายชนิด นอกเหนือจากที่รายงานในบทความนี้ ทั้งยังไม่ได้กล่าวถึงการตรวจวัดโปรตีนอื่น ๆ การตรวจแอนติเจนโดยตรง หรือการตรวจวัดแอนติบอดีตอบสนองต่อเชื้อโรคต่าง ๆ อย่างไรก็ตาม ยังไม่เคยมีรายงานการเปรียบเทียบระหว่างตัวบ่งชี้ทางชีวภาพแต่ละตัว และการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพหลายชนิดร่วมกันก็จะช่วยเพิ่มความแม่นยำให้มากขึ้น เช่น การตรวจเอนไซม์ที่บ่งบอกการทำลายของสารเมทริกซ์ภายนอกเซลล์และตัวบ่งชี้ถึงการทำงานของ

นิวโทรฟิลร่วมกัน² หรือการตรวจอินเทอร์ลูคิน-1 เบตา ร่วมกับเอ็มเอ็มพี-8⁸ เป็นต้น

ในช่วงเวลานี้ คงยังไม่สามารถระบุได้อย่างชัดเจน ว่าตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใดมีความเหมาะสมและแม่นยำที่สุดในการวินิจฉัย การพยากรณ์ หรือติดตามผลการรักษาโรคปริทันต์ หากพิจารณาในกลุ่มของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่ได้กล่าวถึงในบทความนี้ กลุ่มเอนไซม์เอ็มเอ็มพี อีลาสเตส และไนโตริกออกไซด์เป็นกลุ่มที่มีการศึกษาค่อนข้างมากกว่าตัวบ่งชี้อื่น ๆ อย่างไรก็ตาม นอกเหนือจากการพิจารณาถึงปริมาณงานวิจัยแล้ว การพิจารณาถึงลักษณะของงานวิจัยว่าเป็นการศึกษาแบบตัดขวาง หรือการศึกษาระยะยาว ก็ส่งผลต่อการประยุกต์นำความรู้ที่ได้จากงานวิจัยนั้น ๆ ไปใช้ ตัวอย่างเช่น หากต้องการศึกษาถึงการตรวจวัดตัวบ่งชี้ทางชีวภาพเพื่อการพยากรณ์โรค หรือการติดตามผลการรักษา ก็ควรศึกษาจากงานวิจัยที่เป็นการศึกษาในระยะยาว มีการติดตามตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลายในช่วงเวลาก่อนและภายหลังการรักษา มากกว่าการศึกษาแบบตัดขวางซึ่งมีการแบ่งกลุ่มประชากรที่เป็นโรคและไม่เป็นโรค และเปรียบเทียบตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในน้ำลาย^{4,10,11,13} ซึ่งการศึกษาประเภทหลังนี้มีความเหมาะสมนำมาประยุกต์ใช้กับการวินิจฉัยโรคมกกว่า จากการศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน หากพิจารณาถึงค่าใช้จ่ายและความสะดวกแล้ว คาดว่า จะต้องอาศัยระยะเวลาในการศึกษาและพัฒนา เพื่อให้ได้ชุดตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่มีความแม่นยำ ราคาไม่สูงจนเกินไป และมีทั่วไปให้ทันตแพทย์ได้ใช้อย่างทั่วถึง

เอกสารอ้างอิง

1. Schipper RG, Silletti E, Vingerhoeds MH. Saliva as research material: biochemical, physicochemical and practical aspects. *Arch Oral Biol* 2007;52:1114-1135.
2. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clin Chim Acta* 2004;343:1-16.
3. Smith QT, Geegan SJ. Repeated measurement of crevicular fluid parameters at different sites. *J Clin Periodontol* 1991;18:171-176.
4. Miller CS, King CP Jr, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *J Am Dent Assoc* 2006;137:322-329.
5. Delima AJ, Karatzas S, Amar S, Graves DT. Inflammation and tissue loss caused by periodontal pathogens is

- reduced by interleukin-1 antagonists. *J Infect Dis* 2002; 186:511-516.
6. Kornman KS, Crane A, Wang HY, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997;24:72-77.
7. Kream BE, Harrison JR, Krebsbach PH, et al. Regulation of type I collagen gene expression in bone. *Connect Tissue Res* 1995;31: 261-264.
8. Christodoulides N, Floriano PN, Miller CS, et al. Lab-on-a-chip methods for point-of-care measurements of salivary biomarkers of periodontitis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1098: 411-428.
9. Scannapieco FA, Ng P, Hovey K, Hausmann E, Hutson A, Wactawski-Wende J. Salivary biomarkers associated with alveolar bone loss. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1098:496-497.
10. Wilczynska-Borawska M, Borawski J, Kovalchuk O, Chyczewski L, Stokowska W. Hepatocyte growth factor in saliva is a potential marker of symptomatic periodontal disease. *J Oral Sci* 2006;48:47-50.
11. Ohshima M, Fujikawa K, Akutagawa H, Kato T, Ito K, Otsuka K. Hepatocyte growth factor in saliva: a possible marker for periodontal disease status. *J Oral Sci* 2002;44: 35-39.
12. Taichman NS, Cruchley AT, Fletcher LM, et al. Vascular endothelial growth factor in normal human salivary glands and saliva: a possible role in the maintenance of mucosal homeostasis. *Lab Invest* 1998;78:869-875.
13. Booth V, Young S, Cruchley A, Taichman NS, Paleolog E. Vascular endothelial growth factor in human periodontal disease. *J Periodontal Res* 1998;33:491-499.
14. Todorovic T, Dozic I, Vicente-Barrero M, et al. Salivary enzymes and periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E115-119.
15. Persson GR, DeRouen TA, Page RC. Relationship between gingival crevicular fluid levels of aspartate aminotransferase and active tissue destruction in treated chronic periodontitis patients. *J Periodontal Res* 1990;25: 81-87.
16. Atici K, Yamalik N, Eratalay K, Etikan I. Analysis of gingival crevicular fluid intracytoplasmic enzyme activity in patients with adult periodontitis and rapidly progressive periodontitis. A longitudinal study model with periodontal treatment. *J Periodontol* 1998;69:1155-1163.
17. Cohen RL, Alves ME, Crawford JM, McSwiggin T, Chambers DA. Association of gingival crevicular fluid aspartate aminotransferase levels with histopathology during ligature-induced periodontitis in the beagle dog. *J Dent Res* 1991;70:984-987.
18. Nomura Y, Tamaki Y, Tanaka T, et al. Screening of periodontitis with salivary enzyme tests. *J Oral Sci* 2006; 48:177-183.
19. Yoshie H, Tai H, Kobayashi T, et al. Salivary enzyme levels after scaling and interleukin-1 genotypes in Japanese patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2007;78:498-503.
20. Cesco Rde T, Ito IY, de Albuquerque RF Jr. Levels of aspartate aminotransferase (AST) in saliva of patients with different periodontal conditions. *J Clin Periodontol* 2003;30:752-755.
21. Totan A, Greabu M, Totan C, Spinu T. Salivary aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase: possible markers in periodontal diseases? *Clin Chem Lab Med* 2006;44:612-615.
22. Zappacosta B, Manni A, Persichilli S, et al. Salivary thiols and enzyme markers of cell damage in periodontal disease. *Clin Biochem* 2007;40:661-665.
23. De La Peña VA, Diz Dios P, Tojo Sierra R. Relationship between lactate dehydrogenase activity in saliva and oral health status. *Arch Oral Biol* 2007;52:911-915.
24. Nagler RM, Lischinsky S, Diamond E, Klein I, Reznick AZ. New insights into salivary lactate dehydrogenase of human subjects. *J Lab Clin Med* 2001;137:363-369.
25. Eley BM, Cox SW. Advances in periodontal diagnosis. 9. Potential markers of cell death and tissue degradation. *Br Dent J* 1998;184:427-430.
26. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis-a review. *J Clin Periodontol* 2000;27:453-465.
27. Pellegrini GG, Gonzales CM, Somoza JC, Friedman SM, Zeni SN. Correlation between salivary and serum markers of bone turnover in osteopenic rats. *J Periodontol* 2008; 79:158-165.
28. Kugahara T, Shosenji Y, Ohashi K. Screening for periodontitis in pregnant women with salivary enzymes. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:40-46.
29. Rai B, Kharb S, Jain R, Anand SC. Biomarkers of periodontitis in oral fluids. *J Oral Sci* 2008;50:53-56.

30. Uitto VJ, Nieminen A, Coil J, Hurtta H, Larjava H. Oral fluid elastase as an indicator of periodontal health. *J Clin Periodontol* 1996;23:30-37.
31. Pederson ED, Stanke SR, Whitener SJ, Sebastiani PT, Lamberts BL, Turner DW. Salivary levels of alpha 2-macroglobulin, alpha 1-antitrypsin, C-reactive protein, cathepsin G and elastase in humans with or without destructive periodontal disease. *Arch Oral Biol* 1995;40: 1151-1155.
32. Cox SW, Rodriguez-Gonzalez EM, Booth V, Eley BM. Secretory leukocyte protease inhibitor and its potential interactions with elastase and cathepsin B in gingival crevicular fluid and saliva from patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res* 2006;41:477-485.
33. Ingman T, Sorsa T, Kontinen YT, et al. Salivary collagenase, elastase- and trypsin-like proteases as biochemical markers of periodontal tissue destruction in adult and localized juvenile periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 1993;8:298-305.
34. Lamster IB, Kaufman E, Grbic JT, Winston LJ, Singer RE. Beta-glucuronidase activity in saliva: relationship to clinical periodontal parameters. *J Periodontol* 2003;74: 353-359.
35. Gheren LW, Cortelli JR, Rodrigues E, Holzhausen M, Saad WA. Periodontal therapy reduces arginase activity in saliva of patients with chronic periodontitis. *Clin Oral Investig* 2008;12:67-72.
36. Ozmeriç N, Elgün S, Uraz A. Salivary arginase in patients with adult periodontitis. *Clin Oral Investig* 2000;4:21-24.
37. Van Steijn GJ, Amerongen AV, Veerman EC, Kasanmoentalib S, Overdijk B. Effect of periodontal treatment on the activity of chitinase in whole saliva of periodontitis patients. *J Periodontal Res* 2002;37:245-249.
38. Elgün S, Ozmeriç N, Demirtas S. Alanine aminopeptidase and dipeptidylpeptidase IV in saliva: the possible role in periodontal disease. *Clin Chim Acta* 2000;298:187-191.
39. Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta* 2007;383:30-40.
40. Uğar-Cankal D and Ozmeric N. A multifaceted molecule, nitric oxide in oral and periodontal diseases. *Clin Chim Acta* 2006;366:90-100.
41. Reher VG, Zenóbio EG, Costa FO, Reher P, Soares RV. Nitric oxide levels in saliva increase with severity of chronic periodontitis. *J Oral Sci* 2007;49:271-276.
42. Aurer A, Aleksić J, Ivić-Kardum M, Aurer J, Culo F. Nitric oxide synthesis is decreased in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2001;28:565-568.
43. Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J Periodontol* 1993;64:474-484.
44. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis* 2004;10:311-318.